ISTIT. DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITA' DI NAPOLI

STUDI SULL' INTOSSICAZIONE PROTEICA

III. TOSSICITÀ DEL PEPTONE

DI

F. PENTIMALLI

Estratto della « Rassegna Internazionale di Clinica e Terapia »
Anno II — Fasc. 6. — 10 Giugno 1921

NAPOLI
Mariano Semmola, 56
1921

ISTIT. DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITA' DI NAPOLI

STUDI SULL' INTOSSICAZIONE PROTEICA

III. TOSSICITÀ DEL PEPTONE

DI

F. PENTIMALLI

In numerose ricerche, fatte per i più diversi scopi, furono introdotti, per via parenterale, negli animali (specialmente nel cane) albumose e peptoni. Çon le suddette ricerche fu assopato che, per piccole dosi, la coagubilità del sangue, come quella della linfa, è aumentata *(Tompson)* (1), mentre, per dosi maggiori, avviene una diminuzione della coagulabilità (*Schmidt-Mühlheim* (2), *Albertoni* (3) *Fano* (4) ecc.). Con-

(1) *Tompson* – Iourn. of Physiol. XX, 455 (1896)
(2) *Schmidt-Mühlheim* — Arch. (Anat. u.) Physiol. (1880)
(3) *Albertoni* — Zbl. med. Wiss. (1880)
(4) *Fano* — Arch. (Anat. u.) Physiol. (188)

temporaneamente, si avvera un abbassamento della pressione arteriosa, qualche volta assai notevole, ed in generale, anche disturbi della secrezione dell' orina, tanto nel senso di una aumentata diuresi, (per piccole dosi, *Tompson* (1), *Gizelt* (2), ecc.) quanto nel senso dell'anuria, da *Chittenden, Mendel, e Henderson* (3) riferita ad un diretto danneggiamento degli epiteli renali. — Altri autori hanno sperimentato con i più diversi derivati dei corpi proteici — nucleo albumine (*Pekelharing* (4)) nucleoistoni (*Kossel* (5)) gelatina (*Buglia*(6)) ecc. — ed hanno anche notato disturbi più o meno gravi, e perfino emorragie intestinali (*Doyon* e *Gautier* (7), *Körösy* (8) stato cachettico o comatoso, esito letale.

La maggior parte degli Autori (*Albertoni*, *Fano*, *Pick e Spiro* ecc. (9)) ha ritenuto che l' azione tossica del peptone dovesse ascriversi alle impurità del preparato, sostenendo che i peptoni puri non sono capaci di produrre l'incoagubilità del sangue; secondo *Fano*, poi, questa azione sarebbe posseduta dai peptoni provenienti dalla digestione peptica delle albumine, e mancherebbe a quelli derivanti dalla digestione triptica.

Schmidt-Mühlheim, invece, e specialmente *Underhill* (10) ritengono che l'azione anticoagulante sul sangue e depressiva sulla pressione sia caratteristica per tutti i proteosi, tanto di origine animale che vegetale.

La comparazione che si è fatta tra fenomeni anafilattici e intossicazione peptonica (*Biedl* e *Kraus* (11), *Besredka* e *Strö-*

---

(1) *Tompson* — Iourn. of. Physiol. XXII, 4, (1898)
(2) *Gilzet* — Plüger's Archiv. Bd. 123, 540 (1908)
(3) *Chittenden Mendel* and *Henderson* — Amer. Iourn. of Physiol. II, 142, (1899)
(4) *Pekelharing* — Deutsche Med. Woch. Bd. 18, 1133 (1892)
(5) *Kossel* — Berl. Klin. Woch. Bd. 30 498 (1903)
(6) *Buglia* — Biochem. Zeitschrift. Bd. 23, 215 (1910)
(7) *Doyon* et *Gautier* — Soc. Biol. Vol. 68, 7, (1910)
(8) *Körösy* — Zeitsch. physiol. Chem. Bd. 57, 267 (1908)
(9) *Pick u. Spiro*. Zeitschr. phys. Chem. Bd. 21, 235 (1900)
(10) *Underhill* Amer. Iourn. of Physiol. Vol. IX, 345 (1903)
(11) *Biedl e Kraus* Wiener Klin. Woch. Bd. 23, 363 (1909)

bel (1), *Segale* (2)) ha allargato le ricerche sulla tossicità del peptone, verso la quale pare che alcuni animali siano più resistenti ed altri meno, ed il coniglio p. es. assai più resistente della cavia, o del cane. Ma, dal complesso, non è risultato, con sicurezza, se gli erbivori siano più sensibili dei carnivori o viceversa. E tra i carnivori stessi, sembra che alcuni animali, p. es., il gatto, siano più sensibili di altri, p. es. il cane. — Bisogna, però, distinguere, tra tossicità primaria del peptone, determinata dai fenomeni d' intossicazione, fino all'esito letale, per una unica iniezione parenterale di questa sostanza, e tossicità, vogliamo dire, anafilattica, che si stabilisce, cioè, alla 2. iniezione, fatta ad un adeguato intervallo dalla prima. Per il siero di sangue di maiale *Simmel* (3) ha dimostrato che la tossicità primaria è la stessa tanto per animali, cavie, preventivamente non trattati, quanto per quelli che si trovavano in uno stato antianafilattico, cioè prima sensibilizzati e poi reiniettati con dosi non mortali. — *Simmel* tende, perciò, a considerare come distinti i ricettori della tossicità primaria, dagli anticorpi anafilattici.

Anche a prescindere dalle caratteristiche azioni del peptone e volendo considerare soltanto le dosi che possono provocare un esito letale, antiche ricerche di *Büchner* e *Geret* (4) hanno concluso per una tossicità primaria, piuttosto elevata, del peptone di Kuhne, assai più puro di quello Witte. — Difatti questi Aut. hanno trovato che gr. 0,20 per Kg. di peso corporeo, uccidono il coniglio, in 12 ore, con crampi, e forti contratture delle estremità. È noto poi che il peptone può qualche volta produrre cachessia tardiva negli animali. (*Segale)* (5).

Quanto a proprietà anafilattizzanti, è assai difficile spementare col peptone, perchè il peptone del commercio co-

(1) *Besredka e Ströbel* Soc. Biol. Vol. 71, 599 (1911)
(2) *Segale* — Pathologica, Vol. 3, 1 (1911)
(3) *Simmel* Zeitsch. f. Immunitätsforsch. Bd. 22. 694 (1914)
(4) *Büchner e Geret* — Münch. med. Woch. (1901)
(5) *Segale*. Pathologica. 1911, N. 76.

stituisce un prodotto molto complesso. — *Arthus* (1), con il peptone di Witte, nel coniglio, ha ottenuto una anafilassi manifesta, ma leggiera, e fa notare che l'abbassamento di pressione era minore di quello osservato nell'anafilassi da siero di cavallo, o da albumina d'uovo. *Rosenau* e *Anderson* (2) nella cavia, hanno anch'essi ottenuto un grado assai debole di anafilassi.

Sull' azione tossica dei derivati dal peptone, e sui rapporti di questa con la sensibilizzazione anafilattica, sarà detta a luogo opportuno. — Nella presente nota io mi limito a riportare i dati sperimentali su un gruppo di 12 animali (conigli) trattati per lungo tempo, con iniezioni endovenose di peptone di carne (Berna), quello stesso che è in uso nella pratica bacteriologica.

Esperimenti

Coniglio 1.° peso gr. 1850. Iniez. endoven. di 1 gr. di peptone (in 5 c. c. di soluz. fisiologica) Morte qualche minuto dopo la fine dell' iniezione, con convulsioni generali. Alla sezione, la cavità peritoneale contiene notevole quantità di sangue, stravasato probabilmente dal fegato, il cui parenchima in molti punti si constata lacerato sulla superficie dell'organo. — Vi è congestione notevole di tutti i visceri addominali, ed anche dei polmoni.

Con. 2.° peso gr. 2000 Iniezione endovenosa di gr. uno di peptone (in 10 c. c. di soluz. fisiol.) L'iniezione ha luogo alle ore 11 a. m. ; all'indomani, l'animale si trova morto. I preparati microscopici degli organi dimostrano principalmente una grave nefrite emorragica acuta.

Con. 3.° peso gr. 2150. Questo animale riceve in 8 giorni N.° 6 iniezioni endovenose, ciascuna di 1 gr. di peptone ; in totale, quindi, gr. 6 di peptone. Giammai l'animale ha mostrato fenomeni anafilattici dopo le iniezioni susseguenti alla prima. Muore dopo 5 ore dall'ultima iniezione.

---

(1) *Arthus* Arch. intern. de Physiologie, Vol. 7.° (1909)

(2) *Rosenau* e *Anderson* Bull. Labor Hygiene. Washinton. (1906)

Con. 4 ° peso gr. 2150. Questo animale riceve 8 iniezioni endovenose, ciascuna di 1 gr. di peptone, in totale, quindi, gr. 8 di peptone, nei seguenti giorni del mese di Agosto 1919: 13, 14, 16, 18, 19, 20, 23, 28. Neanche in questo animale si sono mai verificati fenomeni anafilattici. Dopo qualche ora dall'ultima iniezione l'animale presenta la testa ed il collo fortemente rivolti a sinistra e si mostra abbattuto. L'abbattimento dura anche nei giorni seguenti, ed in stato quasi di agonia si uccide la sera del giorno 30.

Con. 5.° peso gr. 2450· L'animale è trattato endovenosamente come segue:

12	Agosto	— 1 gr.	di peptone
13	„	— „	„
14	„	— „	„
16	„	— gr. 0, 50	„
18	„	— gr. 0, 50	„
19, 20, 23, 26, 28	„	— 1 gr.	„
1	Settembre	— 1 gr.	„

Riceve quindi, in totale, 10 gr. di peptone. É da notare che, subito dopo la 3.ª iniezione, l'animale ha emesso alte grida di dolore e si è rovesciato sul tavolo operatorio, in stato di grande abbattimento, con paresi del treno posteriore. La respirazione artificiale, immediatamente praticata, fa presto rimettere l'animale. Inoltre all'ultima iniezione, il coniglio reagisce con forti convulsioni, alternate con tremori dei gruppi muscolari degli arti, e convulsioni e tremori generali durano anche dopo 1 ora dall'iniezione. L'animale muore dopo tre ore dall'ultima iniezione.

Coniglio 6. peso gr. 3100. Animale precisamente trattato come il precedente, e morto il 4 Settembre dopo 3 giorni dall'ultima iniezione. Mai si erano verificati fenomeni tossici o anafilattici dopo le iniezioni.

Coniglio 7.° Questo animale fu trattato con iniezioni en-

dovenose, ciascuna contente 1 gr. di peptone, nei seguenti giorni:

Agosto 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 23, 26 28
Settembre 1, 3, 5, 10, 11, 12, 13, 14, 17

riceve, quindi, gr. 19 di peptone, nel periodo di 35 giorni, senza presentare mai fenomeni tossici. Subito dopo l'ultima iniezione, ha fenomeni convulsivi di breve durata, e muore dopo 6 ore dall'iniezione.

Coniglio 8.° peso gr. 2140. Questo animale fu trattato con iniezioni endovenose, ciascuna di 1 gr. di peptone, come segue:

Agosto 13, 14, 23, 26, 28
Sett. 1, 3, 5, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19

riceve, quindi, in totale, gr. 16 di peptone. Si sospende il trattamento e si lascia a sè l'animale, che muore il 15 Novembre, cioè dopo circa 2 mesi, con segni evidenti di cachessia, quale la diminuzione del peso del corpo (a 11 Nov. pesava gr. 1750), disturbi trofici della cute intorno al muso, che era anche edematoso, ecc.

Coniglio 9.° peso gr. 2520. È l'animale che ha resistito ad un più lungo trattamento, durante queste ricerche. Fu inoculato nei giorni seguenti:

Agosto: 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 23, 26, 28
Sett: 1, 3, 5, 10, 12, 13, 14, 17, 18, 19
Novembre: 13, 16, 18, 24, 26, 28, 30
Dicembre: 2, 5, 11, 13, 15, 18, 23, 27, 30
Gennaio: 3, 6, 10, 13

Le iniezioni fatte dal 12 Agosto al 18 Novembre, furono ciascuna di 1 gr; le rimanenti furono ciascuna di gr. 0,50 di peptone. In tutto questo lungo periodo tempo, l' animale non ha subito perdita di peso (a 11 Genn. pesa gr. 2500), ma dal Dicembre in poi cominciarono a manifestarsi, come nel

con. 8°, disturbi trofici della cute, specialmente intorno al muso.—Bisogna però notare che due volte, e cioè a 18 Nov. e a 27 Dic. l' animale ha presentato fenomeni gravi di anafilassi, subito dopo l'iniezione. Ma con la respirazione artificiale si è riusciti a fargli superare, entrambi le volte, la grave crisi accompagnata da forti convulsioni. Per altri esperimenti, l'animale è sacrificato al 15 Gennaio.

Coniglio 10.° peso gr. 1750. L'animale è trattato come segue:

Giugno	15 —	peptone	gr.	0,20
„	20 —	„	gr.	0,20
„	26 —	„	gr.	0,40
Luglio	1 —	„	gr.	2
„	2 —	„	gr.	2

Muore dopo circa 1 ora dell'ultima iniezione.

Coniglio 11.° peso gr. 2000. Trattato precisamente come il coniglio precedente. Muore dopo circa 3 ore dall'ultima iniezione.

Coniglio 12.° peso gr. 1750. Questo animale ebbe il seguente trattamento:

Giugno	16 —	peptone	gr.	0,20
„	20 —	„	„	0,20
„	26 —	„	„	0,40
Luglio	1 —	„	„	2
„	2 —	„	„	2
„	5 —	„	„	2
„	10 —	„	„	1
„	12 —	„	„	1
„	15 —	„	„	0,60
„	17 —	„	„	0,80
„	18 —	„	„	0,80
„	20 —	„	„	0,80
„	22 —	„	„	1
„	23 —	„	„	1
„	25 —	„	„	1
„	26 —	„	„	1

riceve, perciò, in complesso gr. 15,40 di peptone. Muore subito dopo l'ultima iniezione, senza presentare fenomeni convulsivi, che non ebbe a mostrare mai durante il corso del trattamento.

CONCLUSIONI

Dagli esperimenti soprariportati, risulta:

1.° Esiste, nei conigli, una diversa recettività individuale per il peptone. La maggior parte degli animali si dimostrò ben resistente alla iniezione intravenosa di 1 gr.; per il con. 1°, morto subito dopo l'iniezione di questa quantità, e per il con. 2.° morto dopo 24 ore, si può ammettere una suscettibilità estrema, del tutto individuale, analogamente a quanto si può osservare, ogni volta che in un gruppo di animali della medesima specie si inietta una sostanza tossica.

2.° Col metodo di *Rosenau* e *Anderson*, è possibile allungare il trattamento degli animali per un tempo variabile, a seconda della diversa resistenza.

3.° Tuttavia non si produce negli animali uno stato d'immunità, a dosi maggiori delle precedenti, ma soltanto uno stato di insensibilità a dosi eguali.

4.° In alcuni casi, durante il trattamento, si osservarono veri e propri fenomeni anafilattici (con, 5.° 7.°) anche assai gravi (con. 9.°); dimostratisi tali, oltre che per gli altri sintomi, anche per il forte abbassamento di temperatura, come risulta da altre mie ricerche (1).

5.° Un lungo trattamento degli animali con peptone, produce fenomeni di cachessia (dimagrimento, disturbi trofici della cute, etc.)

---

(1) Pentimalli. Studi sull'intossicazione proteica. VI. Comportamento della temperatura del corpo. Archivio di Scienze biologiche. 1921.